

Postoperativ smertelindring av kne- og hofteprotesepasienter, under og etter sykehusopphold

Tonje Thingstad Johansen



Erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2014

Postoperativ smertelindring av kne- og hofteprotesepasienter, under og etter sykehusopphold

Tonje Thingstad Johansen



Veiledere:

Førsteamanuensis Kirsten K. Viktil
Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
og
Seksjonsoverlege Fredrik Wilhelm Bugge,
Ortopedisk seksjon, kirurgisk avdeling,
Diakonhjemmet sykehus

Utført ved
Kirurgisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

© Tonje T. Johansen

2014

Postoperativ smertelindring av kne- og hofteprotesepasienter, under og etter sykehusopphold

Tonje T. Johansen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Hensikt: "Fast-track-surgery" er en godt etablert perioperativ metode som har som mål å få pasienten raskest mulig i normal/optimal funksjonstilstand etter operasjon. Metoden skal medføre færre postoperative komplikasjoner, raskere mobilisering, redusert postoperativ smerte, lavere opioidbruk og raskere utskrivning. Hensikten med denne studien er å undersøke bruk og effekt av postoperativt smertebehandlingsregime i "fast-track" forløpet hos total kne- og hofteproteseopererte, både under og etter sykehusopphold. Samtidig var det ønskelig å undersøke om bidrag fra klinisk farmasøyt i form av legemiddelgjennomganger og legemiddelsamtale kunne påvirke pasientenes smerte- og bivirkningsopplevelse.

Metode: Elektive total kne- og hofteprotesepasienter ble invitert til å delta. Smertedagbøker ble fylt ut av pasientene daglig under sykehusoppholdet og i 14 dager etter utskrivelse. Smerteintensitet ble angitt vha Numeric Rating Scale (NRS), og bruk av smertestillende legemidler ble registrert. Pasientene ble også intervjuet per telefon ca 14 dager etter utreise. For å undersøke effekt av farmasøytintervensjon, ble pasientene randomisert ved inklusjon til intervensjonsgruppe (IG) og kontrollgruppe (KG). Klinisk farmasøyt gjennomførte legemiddelgjennomganger for, og hadde legemiddelsamtale med, pasientene i intervensjonsgruppen under sykehusoppholdet.

Resultat: 56 pasienter ble inkludert (28 i IG og 28 i KG). Gjennomsnittlig liggetid var 4 døgn. Det tok 11 døgn før gjennomsnittlig smerteintensitet kom ned i behandlingsmålet $NRS \leq 3$. Kneprotesepasienter hadde tendens til høyere gjennomsnittlig opioidforbruk og høyere gjennomsnittlig smerteintensitet enn hofteprotesepasienter. Kvinner hadde tendens til lavere forbruk og høyere smerteintensitet enn menn. 66 % brukte analgetika lenger enn 21 døgn postoperativt, hvorav 65 % fortsatt brukte opioider. 21 % hadde fått endret sitt analgetikaregime av lege etter utskrivelse. 36 % anga at de kviet seg for å bruke analgetika. Det ble vist tendens til høyere gjennomsnittlig smerteintensitet hos de som kvie seg for å bruke analgetika. Pasientene i intervensjonsgruppen viste en tendens til å angi høyere gjennomsnittlig smerteintensitet etter utskrivning enn kontrollgruppen, men brukte tilnærmet like store doser opioider. 50 % i intervensjonsgruppen sa de kviet seg for å bruke analgetika, mot 21 % i kontrollgruppen.

Konklusjon: Den postoperative smertelindringen syntes ikke å være optimal, og kanskje minst for total kneproteseopererte pasienter. Pasientenes holdninger til analgetika synes å

spille inn på opplevd smerteintensitet. Det var ut ifra denne studien ikke mulig å si noe om intervensjon fra klinisk farmasøyt bidro til å påvirke smerte/bivirkningsopplevelse hos pasientene. Studiepopulasjonen var for liten til å vise en eventuell påvirkning.

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Kirurgisk avdeling, post 2 nord, Diakonhjemmet sykehus i perioden august 2013 til januar 2014. Intern veileder har vært Kirsten K. Viktil, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Ekstern veileder har vært Fredrik Wilhelm Bugge ved Diakonhjemmet sykehus, Oslo.

Jeg vil gjerne få takke følgende personer i forbindelse med prosjektet:

Avdelingsoverlege Arne Refsum som umiddelbart sa ja til at jeg kunne få gjennomføre oppgaven min ved kirurgisk avdeling.

Veileder Wilhelm Bugge som stilte seg positiv til mine prosjektidéer, og som har kommet med nyttige innspill i utformingen og bearbeidingen av studien. Alltid med en tørrvittig kommentar som livner opp

Fagsykepleier Anne-Mette Vartdal og den øvrige sykepleierledelsen ved post 2 nord for tålmodige svar på alle mine spørsmål om rutinene ved avdelingen, samt for å inkludere meg blant foredragsholderne i pasientseminaret holdt i forkant av innleggelsene.

Pasientkoordinatorene Elisabeth Hope og Marit Ottesen for deres bidrag til invitasjon av pasienter i studien, og for opplæring av en uvitende undertegnet i lesing av operasjonsprogrammer.

Monica Huun Rödström og de andre sykepleierne i fastende ventesone, for sin positive innstilling til merarbeid og gode rekrutteringsevner.

Alle leger og sykepleiere på post 2 nord for hyggelig og godt samarbeid.

Veileder Kirsten Viktil for veiledning underveis, og som fikk meg over skrive"neika" på slutten.

Sindre, og resten av familie og venner som har vært så tålmodige i kulissene. Nå som dette er over, skal jeg få mer tid til dere igjen.

Til slutt vil jeg takke min apoteker Ragnhild Holtskog, som har gitt meg mulighet til å gjennomføre spesialiseringen i erfaringsbasert klinisk farmasi. Takk også for oppmuntring og støtte ved mange sene kvelder på apoteket.

Oslo, 14. januar 2014

Tonje T. Johansen

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	1
1.1	Hensikten med studien	2
2	Metode.....	3
2.1	Studiedesign	3
2.2	Studiepopulasjon	3
2.3	Etikk og sikkerhet.....	4
2.4	Verktøy.....	4
2.5	Gjennomføring	6
2.5.1	Tidslinje.....	6
2.5.2	Intervensjonsgruppe og kontrollgruppe	7
2.6	Datainnsamling.....	8
2.7	Analyse av resultater	9
3	Resultater.....	11
3.1	Pasienter	11
3.2	Forskrivning av smertestillende legemidler	12
3.3	Forbruk av smertestillende legemidler	14
3.4	Effekt og bivirkninger	17
3.4.1	Effekt.....	17
3.4.2	Bivirkninger	19
3.5	Utfordringer etter utskrivning mht smertelindring, og holdninger til bruk av analgetika	20
3.6	Farmasøyt-intervensjon.....	20
3.6.1	Intervensjonsgruppen vs kontrollgruppen	20
3.6.2	Intervensjoner.....	21
3.6.3	Innvirkning på effekt, bivirkninger mm.....	23
4	Diskusjon.....	25
4.1	Forskrivning, bruk og effekt.....	25
4.2	Farmasøyt-intervensjon.....	28
4.3	Styrker og svakheter med studien	31

5	Konklusjon	33
	Litteraturliste	34
	Vedlegg	Feil! Bokmerke er ikke definert.

1 Introduksjon

Mange studier er gjort for å undersøke hva som er optimal smertebehandling før, under og like etter ortopediske operasjoner (1-7). Det er derimot lite litteratur som omhandler hvordan smerteregimet til disse pasientene kan optimaliseres etter utskrivelse fra sykehus.

Effektiv smertelindring er ansett som kritisk for vellykket rekonvalesens etter operasjon. Dårlig kontroll av smerte etter kirurgi har vist å være assosiert med høyere morbiditet som forsinket sårtilheling, postoperative komplikasjoner, lengre sykehusopphold, økt forekomst av uplanlagte reinnleggelser, lavere pasienttilfredshet, og høyere behandlingskostnader (8,9). Pasientenes livskvalitet blir forringet ved at de får problemer med å utføre dagliglivets aktiviteter, søvnvansker og humørpåvirkning (8). Intensiteten av akutte postoperative smerter har vist å korrelere med risikoen for å utvikle kroniske smerter (8,10-12). Muligheten for at dårlig behandlet postoperativ smerte kan gi varige smerteproblemer er derfor tilstede.

Opioider er effektive mot akutte postoperative smerter og blir brukt i stor utstrekning. Da opioider gir bivirkninger som tretthet, kvalme, obstipasjon, søvnforstyrrelser, urinretensjon og risiko for respirasjonsdepresjon og delir; er det imidlertid ønskelig å begrense bruken av disse preparatene. Bivirkningene har også betydning for antall liggedøgn på sykehuset, kostnader ved behandlingen, og pasienttilfredshet (13). Bruk av en mer multimodal behandling har vært diskutert som en mulig løsning (14-19).

Ulike konsepter av "fast-track-surgery" har utviklet seg, for å få ned liggetid på sykehus og forebygge postoperative komplikasjoner hos pasienten (20-23). Dette er standardisert, multidisiplinær metodikk brukt på elektive pasienter, som søker å redusere pasientens totale reaksjon på den kirurgiske stressresponsen. Målet er å få pasienten raskest mulig i normal/optimal funksjonstilstand etter operasjonen. Viktige momenter i behandlingsløpet er; preoperativ informasjon til pasienten, redusere kirurgisk stress (premedikasjon, opr.metode, væsketilførsel, anestesi, oksygen mm), god smertebehandling, tidlig mobilisering, og sikre god ernæringsstatus. "Fast-track-surgery" er blitt en godt etablert perioperativ metode med mulig preventiv effekt på delir og kognitiv svikt, og den skal gi redusert postoperativ smerte, redusert bruk av opioider, raskere mobilisering og tidligere utskrivning (≤ 3 dager) (21-23).

Raskere utskrivning fra sykehus innebærer at mye av den postoperative smertebehandlingen overlates til pasienten selv. I Norge er det vanlig at pasientene får sterke opioider på sykehuset, og at de skrives ut med svakere opioider ofte i kombinasjon med paracetamol-preparater og evt NSAIDs. En studie fra USA har vist at pasientenes smerteopplevelse og smertemestring blir dårligere etter utskrivning fra sykehuset, blant annet fordi de frykter avhengighet og tilvenning (24).

En kanadisk og en norsk studie viste at de fleste pasientene brukte mindre smertestillende legemidler hjemme enn det som var forskrevet fra sykehuset (25,26). Mange forhold kan påvirke pasienters smerteopplevelse samt valgene de gjør med hensyn til sin smertebehandling etter at de er utskrevet fra sykehuset. Vi ønsker å se på i hvilken grad pasienter som har gjennomgått ortopedisk inngrep opplever effekt og bivirkninger av de postoperative smerteregimene som idag brukes under og etter sykehusoppholdet; og ikke minst hvordan de bruker regimet etter utskrivelse, og hvorfor de bruker det på denne måten. Vi ønsker også å se på om en klinisk farmasøyt kan bidra til å optimalisere bruk og effekt av smertestillende legemidler postoperativt.

1.1 Hensikten med studien

Studien har følgende to mål:

1. Se på forskrivning, forbruk og effekt av smertestillende legemidler hos total kne- og hofteproteseopererte postoperativt:
 - 1.1 Kartlegge hvilke postoperative smerteregimer som forskrives og brukes, og hvor lenge pasientene bruker smertestillende medisiner etter operasjonen.
 - 1.2 Undersøke i hvilken grad pasientene opplever effekt og bivirkninger av de postoperative smerteregimene under og etter sykehusoppholdet.
 - 1.3 Undersøke hvilke utfordringer pasientene møter etter utskrivning mht egenlindring av postoperativ smerte, og bakgrunnen for at pasientene bruker smerteregimene som de gjør.
2. Undersøke om bidrag fra klinisk farmasøyt i form av legemiddelgjennomganger og legemiddelsamtale kan påvirke pasientenes smerte-/bivirkningsopplevelse, og om bidraget fører til endret bruk av smertestillende legemidler hos pasientene.

2 Metode

2.1 Studiedesign

Studien var en prospektiv studie. Pasientene ble inkludert fortløpende over en sammenhengende 8-ukers periode, høsten 2013. Mål 1 for studien, som var å se på forskrivning, forbruk og effekt av analgetika postoperativt, hadde deskriptiv design. Mål 2, som var å undersøke innvirkende effekt av farmasøytintervensjon, hadde design med kontrollgruppe og intervensjonsgruppe. Pasientene ble randomisert ved inklusjon til én av disse gruppene, og det ble benyttet en type blokkrandomisering som skulle sikre lik fordeling av kjønn og protesetype. Pasientene ble randomisert innad i fire undergrupper: kvinner med hofteoperasjon, menn med hofteoperasjon, kvinner med kneoperasjon og menn med kneoperasjon. Slik blokkrandomisering ble foretatt fordi det synes å foreligge forskjeller i smertefølsomhet og analgetikarespons mellom kvinner og menn, og forskjeller i smerteintensitetsopplevelse og fornøydhet postoperativt mellom kne- og hofteprotese-pasienter (27-33).

2.2 Studiepopulasjon

Studien ble utført ved sengepost for ortopedi og reumakirurgi ved Diakonhjemmet sykehus, som praktiserer ”fast-track”-konseptet Joint Care®. Pasienter over 18 år som skulle innlegges for elektivt total kne- eller hofteproteseoperasjon i studieperioden, ble invitert til å delta. Pasienter som ikke håndterte sine medisiner selv (eks sykehjemsboere), som ikke var samtykkekompetente (vurdert av behandlende lege eller sykepleier), eller som ikke behersket norsk, ble ikke inkludert i studien. Inkludert ble heller ikke pasienter som brukte sterke opioider (gruppe A) pga komorbiditet, som selv mente at forbruk- og smerteangivelse i forhold til operasjonsrelaterte smerter ville bli vanskelig å skille ut.

Skriftlig informasjon om studien ble sendt ut sammen med inkallingsbrev til operasjonen, av pasientkoordinatorerne ved sykehuset. Et 10 minutters informasjonsinnlegg om studien ble holdt av prosjektfarmasøyten under pasientseminarene pasientene kunne delta på i forkant av operasjonen. Forespørsel om deltakelse og innhenting av skriftlig pasientsamtykke, ble foretatt av sykepleierne i fastende ventese (kirurgisk poliklinikk) når pasientene møtte for klargjøring operasjonsdagen. Pasienter som ble innlagt ved sengeposten *i forkant* av

operasjonen (kvelden før), ble forespurt om deltakelse av prosjektfarmasøyt eller sykepleier ved sengepost på morgenen, og ga skriftlig samtykke før de ble trillet ned til operasjon.

2.3 Etikk og sikkerhet

Studien ble forhåndsgodkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forsknings-etikk (REK). Godkjenning ble også gitt av personvernombudet, og av forskningsutvalget ved Diakonhjemmet sykehus.

2.4 Verktøy

Dagbok 1 og 2 ble utarbeidet med utgangspunkt i den norske kortversjonen av spørreskjemaet Brief Pain Inventory (BPI) (34-38). Den norske versjonen er validert både for kreftpasienter og pasienter med kronisk ikke-malign smerte (36,39). En ytterligere kortversjon av BPI-kortversjonen; som bare inneholder spørsmålene som er relevante postoperativt; er validert for vurdering av postoperativ smerte (38). Fire spørsmål om smerte og fem spørsmål om funksjon er hentet fra disse skjemaene. Inndeling av svar-kategorier på funksjonsspørsmålene er hentet fra HopkinsSymptom Checklist-25 (HSCL-25) (40). Skjemaet er komplett med seks spørsmål om bivirkninger og ett spørsmål om pasienttilfredshet (vedlegg 1 og 2). Dagbøkene ble pilottestet før bruk (både på ikke-pasienter, og på faktiske pasienter ved sengeposten).

Dagbok 1 skulle fylles hver kveld under sykehusoppholdet, mens dagbok 2 skulle fylles ut hver kveld i 14 dager etter utskrivelse. 14 dager ble valgt ut ifra skjønn (bl.a. lokal erfaring mht hvor lang periode pasientene har mest behov for smertestillende legemidler).

Smerteintensitet ble angitt i dagbøkene vha måleverktøyet Numeric Rating Scale (NRS), en 11-punkts numerisk skala der 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelige smerte (35).

NRS-score skulle angis for sterkeste smerte, svakeste smerte, gjennomsnittlig smerte, samt smerte ved utfyllingstidspunktet. Andre spørsmål var smertens påvirkningsgrad av diverse daglige aktiviteter (eks. påkledning, gåing og søvn), opplevelsesgrad av diverse uønskede effekter (eks. trøtthet, kvalme og forstoppelse), og smertenivåets akseptabelhetsgrad.

Dagbok 2 inneholdt de samme spørsmålene som dagbok 1, men med tillegg av et spørsmål om forbrukt mengde analgetika. Siste forbruksdag for analgetika etter operasjonen, skulle angis bakerst i dagbok 2. Behandlingen ble definert som avsluttet, når man ikke hadde brukt analgetika to påfølgende døgn.

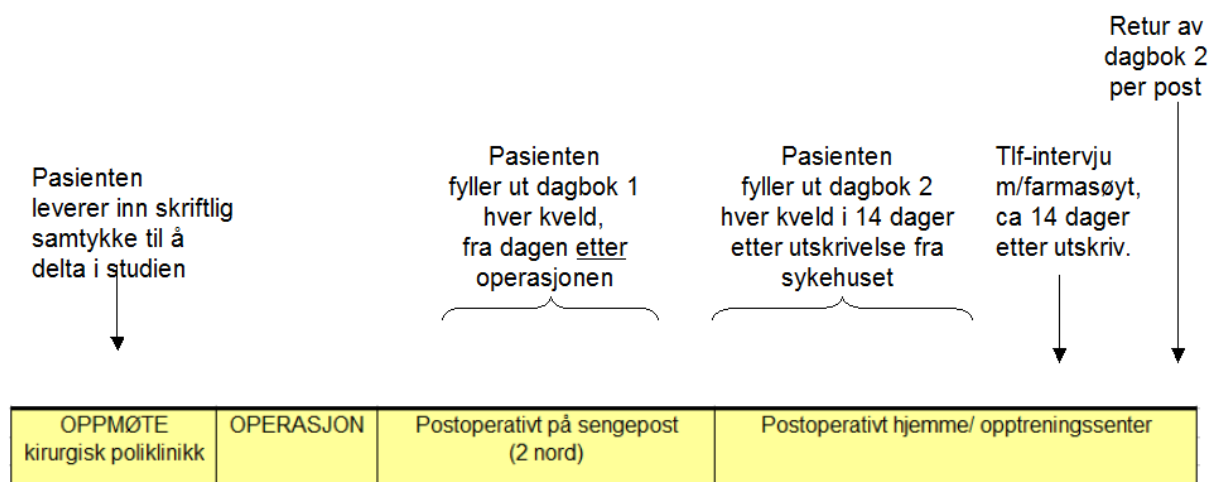
Telefonintervjuskjemaet ble laget fra grunnen av, utformet som et standardisert skjema med svaralternativer til avkrysning på de fleste spørsmålene. Det inneholdt 21 utdypende spørsmål mht hvordan smertebehandlingen hadde gått etter utskrivelse. Spørsmålene dreide seg bl.a. om bruksmåte, opplevd effekt, opplevde problemer, behov for å skaffe ny resept, bruk av smertestillende i øyeblikket, og fornøydhet med legemiddelinformasjon (vedlegg 3). Skjemaet ble testet i en liten pilot på ikke-pasienter, før bruk.

Skjemaet for legemiddelgjennomgang og samstemming var en studie-tilpasset versjon av skjemaet som allerede var i bruk ved Diakonhjemmet sykehus på studietidspunktet, for legemiddelgjennomgang og samstemming tilsvarende IMM-modellen (41-43) (vedlegg 4).

Den skriftlige legemiddelinformasjonen som ble utlevert til pasientene i intervensjonsgruppen under legemiddelsamtale, ble utarbeidet fra grunnen av i løpet av den første uken studien pågikk. Den ble tatt i bruk fra uke 2 i studien og inneholdt bilder av legemiddelpakningene, kort informasjon om effektmåte og bivirkninger, samt informasjon om stegvis nedtrapping og hva gjøre hvis ikke opplever nok effekt.

2.5 Gjennomføring

Figur 1. Tidslinje for studien



2.5.1 Tidslinje

Første postoperative dag, oppsøkte prosjektfarmasøyten pasienter som hadde innlevert skriftlig samtykke til studiedeltakelse. For å minimere frafall senere i studien, ble studiens innhold repetert for pasienten, og vedkommende ble spurt om han/hun fortsatt hadde lyst til å være med. Det ble samtidig avklaret om pasienten innfridde inklusjonskriteriene (spesielt i forhold til bruk av sterke opioider), og foretatt legemiddelsamstemming (pasientintervju mht hvilke legemidler og doser pasienten brukte før innkomst, og ev innhenting av komparent-opplysninger fra fastlege e.l.). Så ble dagbok 1 utlevert, og muntlig opplæring i utfylling gitt. Dagboken skulle pasienten fylle ut på kveldstid før han/hun la seg for kvelden. Pasienten ble så randomisert til intervensjonsgruppe eller kontrollgruppe.

Dagen etter, gikk farmasøyten innom pasienten og forhørte seg om utfyllingen hadde gått greit, samt om pasienten hadde noen spørsmål til utfyllingen. Dette for å sikre at pasienten var trygg på utfyllingen før utskrivelse, og videre utfylling på egenhånd.

Utskrivningsdagen samlet farmasøyten inn dagbok 1, og leverte ut dagbok 2 sammen med ferdig frankert returkonvolutt. Det ble gått igjennom hvordan dagboken skulle fylles ut og

returneres. Det ble også gjort avtale med pasienten om tid for telefonintervju ca 14 dager etter utskrivelse.

Strukturert telefonintervju ble utført på tidspunktet avtalt på forhånd. Dagbøker som ikke var blitt returnert på tidspunktet for resultattbearbeidelse (mer enn 4 uker etter utskrivelse av de siste pasientene), ble bedt om returnert én gang per telefon.

2.5.2 Intervensjonsgruppe og kontrollgruppe

For å undersøke om bidrag fra klinisk farmasøyt kunne påvirke pasientenes smerte/ bivirkningsopplevelse m.m., ble pasientene delt i to grupper ved inklusjon via randomisering. Figur 2 viser forskjellen i hendelsesforløpet for de to gruppene.

Figur 2. Hendelsesforløpet for hhv intervensjonsgruppen og kontrollgruppen



Legemiddelgjennomgang

Farmasøyten foretok systematiske legemiddelgjennomganger for alle pasientene i intervensjonsgruppen, og deltok i behandlingsteamet på previsitt. Potensielle legemiddelrelaterte problemer (LRP) ble tatt opp med behandlende lege ved sengeposten. Med et LRP menes en hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling, og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helse effekt (44). Forhold som kunne få

betydning for effekt av pasientens smertestillende regime eller pasientens restitusjon etter operasjonen, hadde spesielt fokus. Identifiserte LRP ble kategorisert etter norsk klassifikasjonssystem (44), og det ble registrert hvorvidt lege tok forslag til løsning til følge.

For å tilstrebe mest mulig korrekt legemiddelliste som grunnlag for legemiddelgjennomgangene, ble det utført legemiddelsamstemminger med de pasientene som var opplagte nok til det og hvor dette lot seg gjøre diskresjonsmessig. De første to ukene ble dette gjort bare for intervensjons-pasienter, deretter ble dette gjort også for kontrollgruppe-pasienter. Årsaken til endring av praksis var av tidsbesparende art, både for pasienten og farmasøyten (man unngikk flere besøk på én dag i et ellers tett tidsskjema med annet helsepersonell).

Legemiddelsamtale

Før pasientene i intervensjonsgruppen ble utskrevet fra sykehuset, gjennomførte farmasøyten en legemiddelsamtale med dem (individuell). Hovedtemaet for samtalen var smertebehandlingsregimet vedkommende var satt på ved utskrivning. Det ble snakket om hvordan preparatene kunne brukes sammen, og hvordan de etterhvert kunne trappes ned.

Pasientens fokus mht smertebehandlingen ble viktig. Det ble også snakket om hva pasienten kunne gjøre dersom han/hun ikke opplevde nok effekt, eller gikk tom for medisiner for tidlig. Mulige bivirkninger (de vanligste) ble nevnt. Det ble ellers gitt informasjon om tromboseprofylakseregimet oppstartet, og pasienten fikk også mulighet til å stille spørsmål angående sine andre medisiner eller kosttilskudd. Pasientene fikk utlevert skriftlig informasjonsark som oppsummerte hovedtemaene i samtalen.

2.6 Datainnsamling

Innhentet fra elektronisk pasientjournal:

- Alder, kjønn, operasjonsdato, type operasjons (kne/hofte), relevant sykdomshistorie/ komorbiditet/ andre indikasjoner for bruk av smertestillende, utskrivningsdato.
- Legemidler ved innleggelse, legemidler gitt under oppholdet, legemidler ved utskrivning (ble registrert med handelsnavn og klassifisert etter ATC (anatomisk terapeutisk kjemisk- klassifikasjonssystem (45)).

- I forbindelse med legemiddelgjennomganger, ble det innhentet data som var relevante for å vurdere legemiddelregimet; som f.eks. klinisk kjemiske data som nyrefunksjons- og leverfunksjons-prøver, samt annet som blodtrykk etc..
- Fra elektronisk resept: forskrevet preparat, mengde, dosering.

Innhentet fra pasient:

- I forbindelse med legemiddelsamstemming, ble det innhentet data om legemiddelbruk (inkl. reseptfrie og naturlegemidler) fra pasienten selv og fra evt fastlege.
- Via pasientdagbøkene ble det innhentet informasjon om smerteintensitet (NRS), smertelokalisasjon, innvirkning på gjøremål/ søvn/ humør/ konsentrasjon, opplevde plager/ bivirkninger, forbruk av smertestillende (preparatnavn, styrke og mengde), tilfredshet med smertenivå, og behandlingsslengde.
- Via telefonintervju med pasienten ble det innhentet utdypende informasjon om forløpet av smertebehandlingen etter utskrivning; hvordan pasienten hadde brukt sine smertestillende medisiner, opplevd effekt, eventuelle problemer opplevd i forbindelse med smertelindring, hvordan pasienten hadde håndtert eventuelle plagsomme effekter av de smertestillende medisinerne, bekymring rundt bruk av smertestillende medisiner, forbruk av andre smertelindrende metoder, eventuelle nedtrappings/seponeringsproblemer og tilfredshet med informasjon fått på sykehuset om de smertestillende medisinerne.

2.7 Analyse av resultater

Resultatdatabase ble laget i Microsoft Excel. Analyser ble foretatt dels i Microsoft Excel og dels i IBM SPSS versjon 20.

Beregning av gjennomsnitt og prosent er foretatt ut ifra antall pasienter som besvarte de ulike spørsmålene i studien.

For å kunne se på gjennomsnittlig opioidforbruk etter operasjon, ble alle opioiddoser omregnet til ekvivalengetiske doser peroralt morfin. Figur 3 viser hvilke omregningsfaktorer som ble brukt.

Figur 3. Omregningsfaktorer for omregning til ekvianalgetisk dose peroralt morfin (46,47)

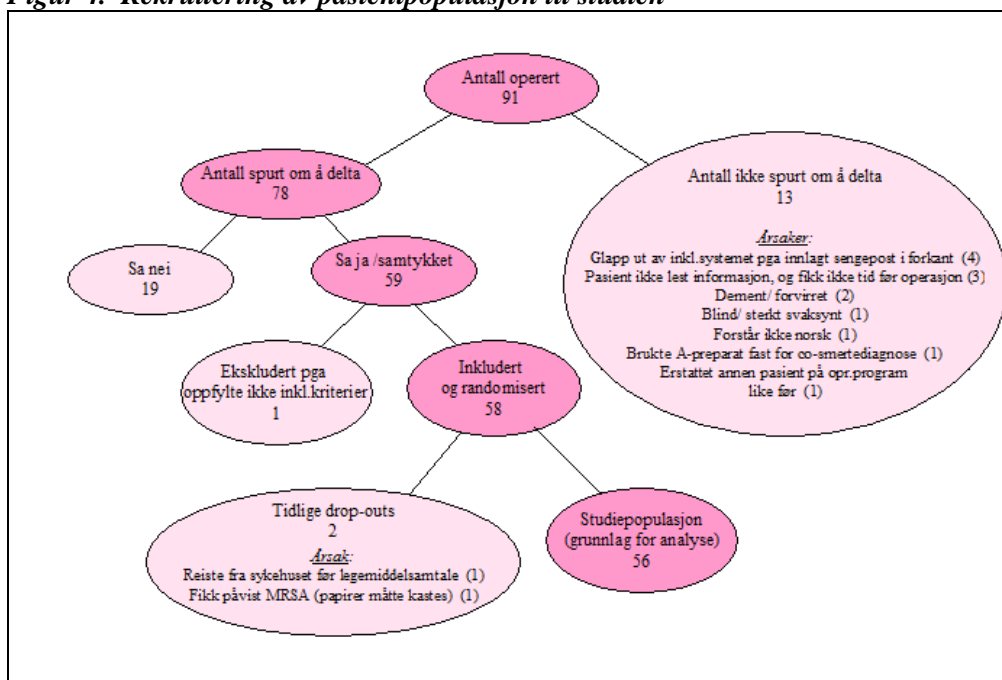
<i>ketobemidon</i>	<i>iv</i>	<i>x 3</i>
<i>ketobemidon</i>	<i>po</i>	<i>x 1</i>
<i>kodein</i>	<i>po</i>	<i>x 0,15</i>
<i>oxykodon</i>	<i>po</i>	<i>x 1,5</i>
<i>tramadol</i>	<i>po</i>	<i>x 0,2</i>

3 Resultater

3.1 Pasienter

Det ble inkludert 56 pasienter i studiepopulasjonen. Rekrutteringsprosessen ses i figur 4.

Figur 4. Rekruttering av pasientpopulasjon til studien



Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen vises i tabell 1.

Gjennomsnittsalderen i hofteprotese-gruppen var 64 år, mens den i kneprotese-gruppen var 67 år. Det var overvekt av kvinner blant hofteprotesene (62% kvinner), mens det var lik fordeling av kvinner og menn blant kneprotesene.

Tabell 1. Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen (n=56)

Kjønn, antall (%)		
Kvinner	33	(58,9)
Menn	23	(41,1)
Alder, år		
Gjennomsnitt [spredning]	65	[26 – 93]
Median	66	
Proteseoperasjon, antall (%)		
Totalprotese hofte, transgluteal tilgang	31	(55,4)
Totalprotese hofte, MIS *	6	(10,7)
Totalprotese kne	19	(33,9)

* MIS = minimal invasive surgery

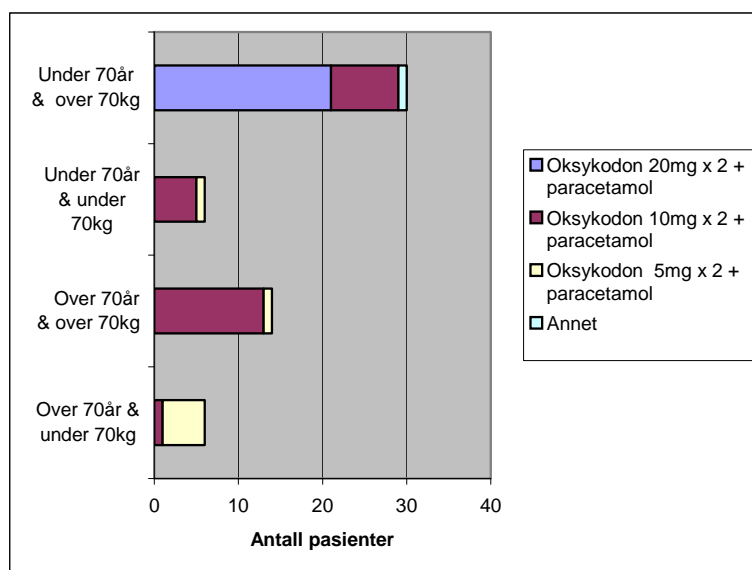
3.2 Forskrivning av smertestillende legemidler

Retningslinjer forelå ved avdelingen for hva som fortrinnsvis skulle forskrives postoperativt til kne- og hofteprotesepasienter innen Joint Care®. Første postoperative dag lød forordningen på en kombinasjon av oksykodon og paracetamol. Det var i retningslinjene angitt konkrete doseringsanbefalinger for oksykodon ut ifra pasientens alder og kroppsvekt;

- pasienter under 70 år med vekt over 70kg, skulle fortrinnsvis ha oksykodon depot 20mg x2
- pasienter under 70 år med vekt under 70 kg, skulle fortrinnsvis ha 10mg x2
- pasienter over 70 år var anbefalt halv dosering av doseringene angitt ovenfor.

Oksykodon-dosering forskrevet i studieperioden, ses i figur 5. Resultatene viser at retningslinjen ble fulgt; med unntak av en noe lavere doserings-praksis i gruppen med høyeste dosering (pasienter under 70 år med vekt over 70 kg). Pasientene som fikk lavere dosering i denne gruppen var hovedsakelig kvinner.

Figur 5. Analgetika-regimer forordnet 1. postoperative dag ut ifra alder og vekt



Alle pasientene fikk ved siden av paracetamol 1 g x3 (evt x4).

Kneprotese-pasienter kunne ifølge retningslinjene få tillegg av et NSAIDs de tre første døgnene, men dette ble ikke systematisk gjennomført i praksis (kun én kneprotesepasient fikk et NSAID på sykehuset under innleggelsen, og dette brukte pasienten ved innkost).

(Tre kneprotese-pasienter og 3 hofteprotese-pasienter oppga bruk av NSAIDs etter utskrivelse, innenfor perioden 16 døgn postoperativt).

Andre postoperative dag ble regimet endret til en kombinasjon av tramadol og paracetamol (hos de fleste). For tramadol var det også angitt konkrete doseringsanbefalinger i de retningslinjene (fra kveldsdose 2. postoperative dag). Anbefalingene lød på tramadol depot 100mg x2 med tillegg av tramadol 50mg inntil x3 ved behov. Dersom særlig behov; tramadol depot 150mgx2. Pasientene ble så utskrevet med dette regimet; så sant endring ikke var nødvendig pga plagsomme bivirkninger mm, mens pasienten ennå var på sykehuset. 70 % fikk forskrevet tramadol-regime 2. postoperative dag, så prosedyren syntes fulgt.

En større andel kvinner enn menn ble utskrevet med kodein/paracetamol-regime.

Kneprotese-pasienter ble hovedsakelig utskrevet med tramadol/paracetamol-regime, mens fordelingen tramadol vs kodein var ca 50/50 i hofteprotese-gruppen. Blant pasientene med liggetid *mer enn* 3 døgn (34%), ble flertallet skrevet ut med kodein/paracetamol (58%, vs 30% blant de med liggetid 3 døgn). Se for øvrig tabell 2.

Tabell 2. Analgetika-regimer foreskrevet postoperativt (n=56)

Regime	Antall pasienter					Alder gjennomsnitt (spredning)
	totalt	hofte	kne	kvinner	menn	
	n=56	n=37	n=19	n=33	n=23	
1. postoperative dag						
Oksykodon depot 20mg x2 + paracetamol 1g x3-4	21	15	6	8	13	56 (26-68)
Oksykodon depot 10mg x2 + paracetamol 1g x3-4	27	15	12	18	9	70 (54-86)
Oksykodon depot 5mg x2 + paracetamol 1g x3-4	7	6	1	7	0	76 (69-93)
Annet regime	1	1	0	0	1	48
2. postoperative dag (fra kveldsdose)						
Tramadol depot/ paracetamol-regime*	39	26	13	24	15	64 (26-93)
Kodein/paracetamol-regime, diverse doseringer	11	8	3	8	3	71 (57-86)
Forlengelse av tidligere regime	5	2	3	1	4	64 (53-75)
Annet	1	1	0	0	1	48
Utskrevet med						
Tramadol depot/ paracetamol-regime**	32	18	14	17	15	62 (35-79)
Kodein/paracetamol 30/500mg, div. doseringer	22	17	5	15	7	70 (26-93)
Annet	2	2	0	1	1	62 (59-65)

* De fleste fikk her tramadol depot 100mg x 2 + paracetamol 1g x3-4.

** Samtlige fikk tramadol depot 100mg x 2 + tramadol 50mg inntil x3 ved behov. Paracetamol-forskrivningen varierte, men var hovedsakelig 1g x 3-4.

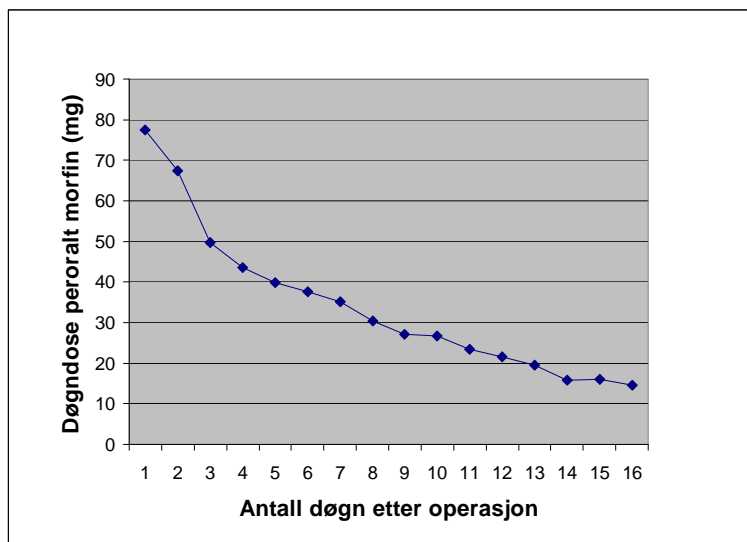
3.3 Forbruk av smertestillende legemidler

83 % brukte sitt smertestillende regime som forskrevet/ fått på sykehuset, første 1-2 døgn etter utskrivelse.

Fem pasienter hadde brukt analgetika-doser over anbefalt maksdose i.l.a. perioden 16 døgn etter operasjon. Fire tilfeller dreide seg om paracetamol; men kun én hadde bruk over maksdose (4 gram) i mer enn ett døgn. Én pasient hadde brukt tramadol over anbefalt maksdose (400 mg) i ti døgn.

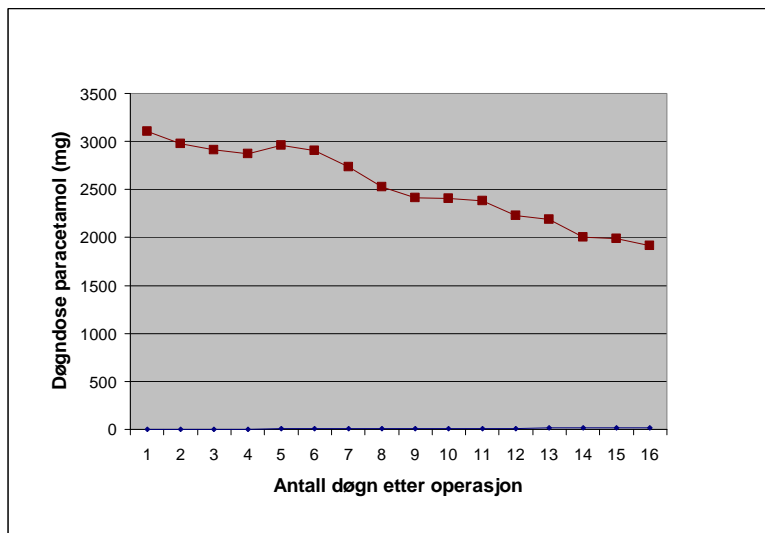
Det gjennomsnittlige forbruket av opioider gikk jevnt nedover de første to ukene etter operasjon, med et noe raskere fall de første to døgnene (se figur 6). Variasjonen i forbruk innad i gruppen var imidlertid stor. Eksempelvis varierte opioidforbruket for 5. postoperative døgn fra 0 til 76 ekvianalgetisk døgndose peroralt morfin.

Figur 6. Gjennomsnittlig forbruk av opioider etter operasjon i studiepopulasjonen, omregnet til ekvianalgetisk dose peroralt morfin



Paracetamol-forbruket holdt seg noe mer stabilt enn opioidforbruket, men også her så man en viss reduksjon. Se figur 7.

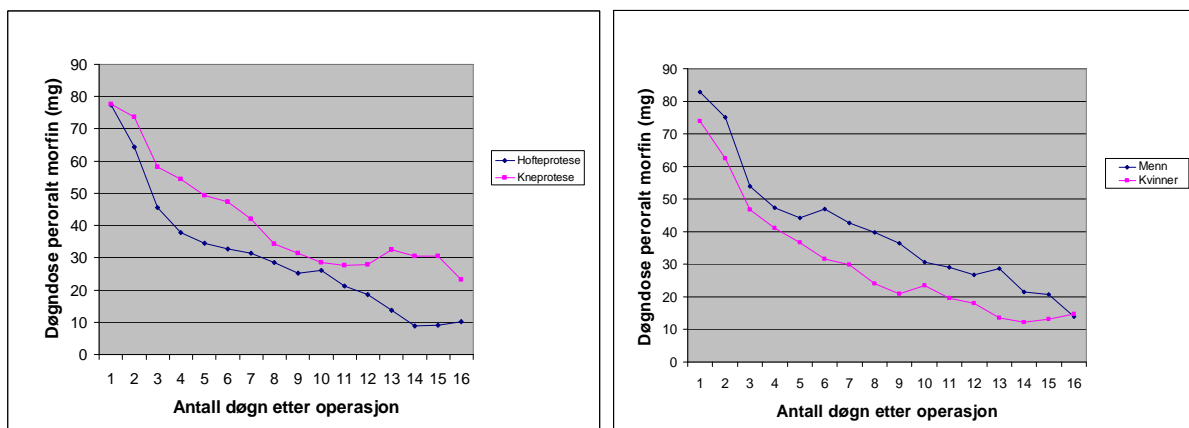
Figur 7. Gjennomsnittlig forbruk av paracetamol etter operasjon i studiepopulasjonen



De fleste kodein/paracetamol-brukerne syntes å trappe ned via overgang til rent paracetamol-preparat. Tramadol/paracetamol-brukerne hadde derimot forskjellige nedtrappingsmetoder. Noen begynte å redusere tramadol depot først, andre paracetamol først, og atter andre reduserte de to preparatene parallellt.

Gjennomsnittlig forbruk av opioider postoperativt syntes høyere blant kneprotese-pasientene enn hofteprotese-pasientene, og høyere blant menn enn kvinner (se figur 8).

Figur 8. Gjennomsnittlig forbruk av opioider etter operasjon, omregnet i ekvivalenstdose peroralt morfin. Fordeling vises mht type proteseoperasjon og kjønn.



Førti av ialt 56 pasienter (71%) oppga at de hadde brukt sine smertestillende legemidler til faste tider (dvs forebyggende), evt med tillegg ved behov. Fire pasienter (7%) hadde brukt sine smertestillende bare ved behov. De resterende hadde brukt legemidlene delvis fast og delvis ved behov, eller stadig forskjøvet/endret på sine regimer.

Spørsmålet om siste forbruksdag for smertestillende legemidler etter operasjon (dagbok 2), ble besvart av 35 pasienter (29 av 37 hofteopererte og 6 av 19 kneopererte).

Gjennomsnittlig brukslengde for disse var 23 døgn etter operasjon (median 19 døgn).

Totalt sett brukte 66 % av studiepopulasjonen smertestillende legemidler lenger enn 21 døgn etter operasjon, og flertallet brukte fortsatt opioider på dette tidspunkt (65 %). Det var langt flere kneprotese-pasienter enn hofteprotese-pasienter som brukte smertestillende legemidler lenger enn 21 døgn postoperativt (hhv 89 % vs 54 %), og det var også noen flere kvinner enn menn (hhv 76 % og 52 %).

I gjennomsnitt ble pasientene i studien utskrevet med resept på smertestillende legemidler nok for 8-10 døgn for opioider, og 16 døgn for paracetamol. Tabell 3 viser antall pasienter som oppga ved telefonintervjuet at de hadde måttet kontakte lege for å få påfyll av medisinene. Telefonintervjuene ble holdt i gjennomsnitt 21 døgn etter operasjon (spredning 17-34 døgn).

Av de tolv pasientene som oppga å ha kontaktet lege og fått endret sitt smerteregime etter utskrivelse, var 8 kvinner og 4 menn. Seks bytter ble foretatt pga bivirkninger og 5 pga for liten smertelindrende effekt. Åtte av tolv opplevde at nytt regime var bedre, men to sa at bedringen var minimal. Andelen pasienter som hadde byttet fra tramadol-regime, var tilnærmet lik andelen pasienter som hadde byttet fra kodein-regime (hhv 22 og 24 %).

Se forøvrig tabell 3.

Tabell 3. Behov for ny resept eller endring av analgetika-regime, etter utskrivelse

	Antall (%)	Sum antall (%)
Fornytt resept hos lege (n=55)		22 (40,0)
hofteprotese, transgluteal tilgang (n=30)	11 (36,7)	
hofteprotese, MIS (n=6)	0	
kneprotese (n=19)	11 (57,9)	
Regimeendring av lege (n=56)		12 (21,4)
Tramadol/paracetamol til kodein/paracetamol	5	
Tramadol/paracetamol til oksykodon	1	
Tramadol/paracetamol til NSAID + paracetamol	1	
Kodein/paracetamol til tramadol	2	
Kodein/paracetamol kombinert med oksykodon	1	
Kodein/paracetamol til tramadol, til oksykodon	1	
Kodein/paracetamol til paracetamol	1	

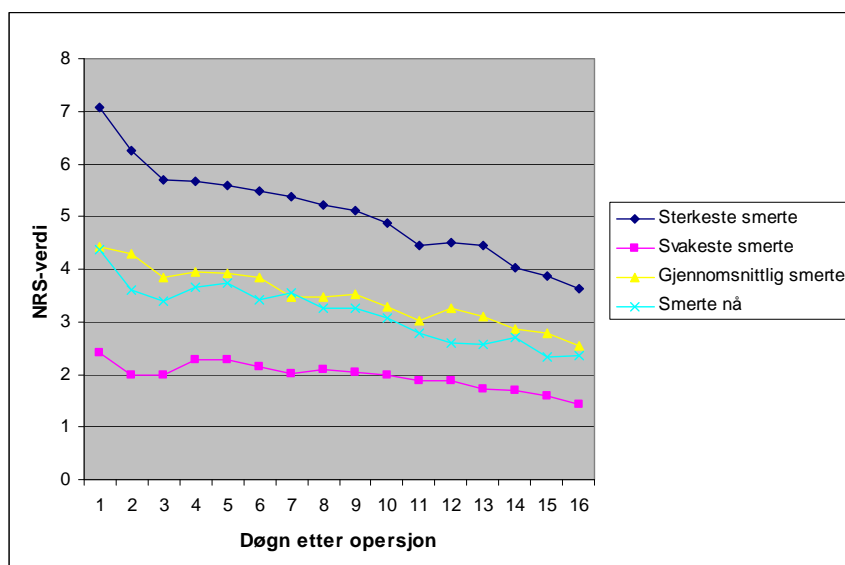
3.4 Effekt og bivirkninger

3.4.1 Effekt

Gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet gikk jevnt nedover i studiepopulasjonen postoperativt (se gul linje i figur 9). Men det var først 11 døgn etter operasjonen at pasientenes gjennomsnittlige smerte gjennom døgnet kom ned i NRS på 3, som er målet ved postoperativ smertelindring.

66 % av pasientene oppga NRS for gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet til å være ≥ 4 de første to døgnene postoperativt. En fjerdedel oppga smertenivået til å være ”lite” eller ”ikke akseptabelt” de samme døgnene (29 % første dag og 26 % andre dag).

Figur 9. Smerteopplevelse postoperativt i studiepopulasjonen - gjennomsnittlig NRS* de første 16 døgn etter operasjonen.

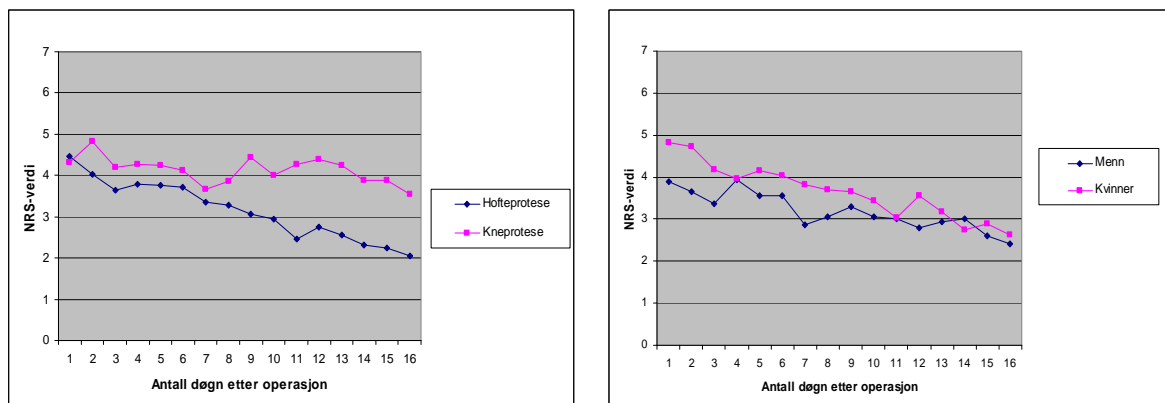


* NRS = Numeric Rating Scale

Kneprotese-pasienter hadde tendens til å rapportere kraftigere gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet enn hofteprotese-pasienter (spesielt fra 9. postoperative dag), og kvinner oppga noe kraftigere smerte enn menn (se figur 10).

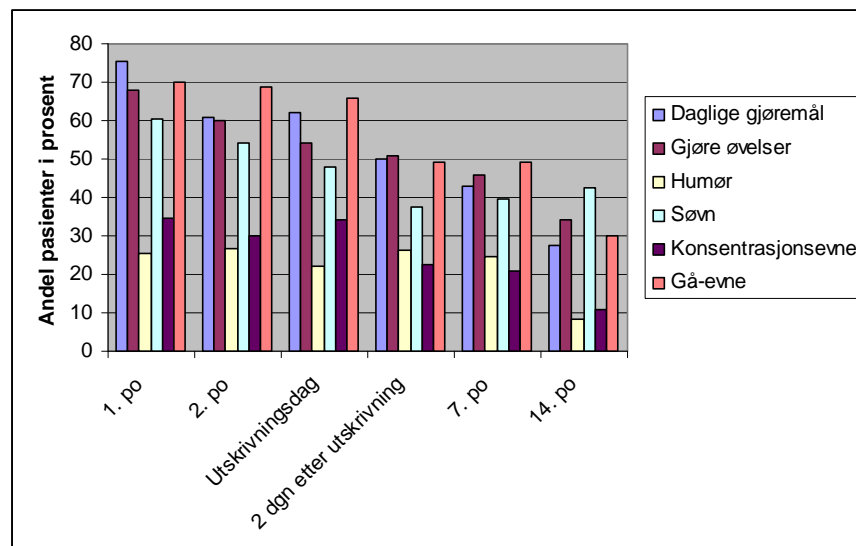
Pasientene med kneprotese nådde ikke ned i NRS på 3 i løpet av de første 16 døgnene postoperativt.

Figur 10. Gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet – skilt på type proteseoperasjon og kjønn.



På spørsmål om hvor mye smerter hadde virket inn på ulike funksjoner, svarte 40 % av pasientpopulasjonen at søvnen deres var påvirket ”en god del” eller ”svært mye” én uke etter operasjonen. Forekomsten var like stor to uker etter operasjonen. Se forøvrig figur 11.

Figur 11. Påvirkning av ulike aktiviteter en god del eller svært mye, postoperativt

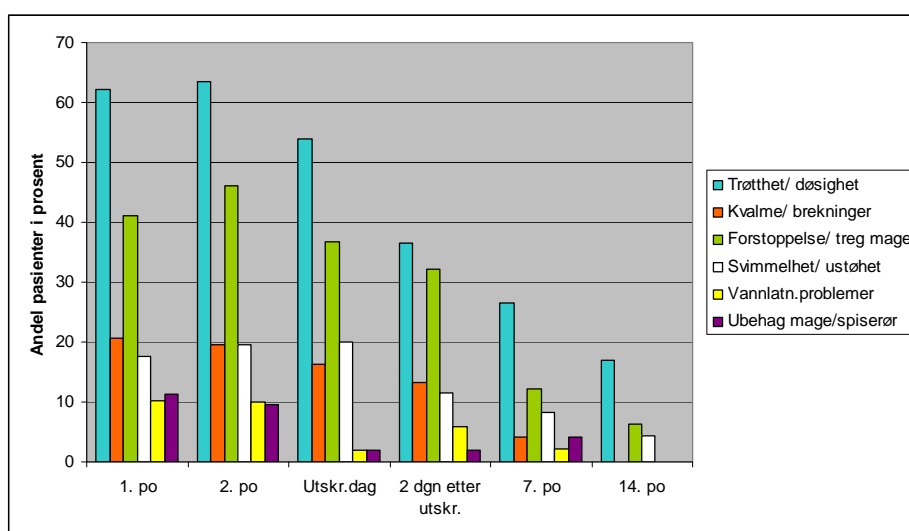


Ved telefonintervjuet ble alle pasientene spurt om hvor god effekt de hadde hatt av sine smertestillende legemidler. 52 % svarte god effekt, 36 % middels effekt, og 13 % bare litt eller ingen effekt.

3.4.2 Bivirkninger

I dagbok 1 og 2 skulle pasientene fylle ut i hvilken grad de hadde vært plaget av noen utvalgte mulige analgetika-bivirkninger, de enkelte døgnene postoperativt. Trøtthet/ døsighet opplevdes ”en god del” eller ”svært mye” av over 60 % de første to døgnene postoperativt, og var den uønskede opplevelsen flest var plaget av. Deretter kom forstoppelse, og dernest kom kvalme og svimmelhet forholdsvis likestilt (se figur 12).

Figur 12. Mulige bivirkninger opplevd ”en god del” eller ”svært mye”, ulike døgn postoperativt



I telefonintervjuet sa 39 % at de hadde opplevd plagsomme effekter av de smertestillende legemidlene sine (de som svarte ”litt”, er ikke her tatt med). Forstoppelse hadde plaget flest, dernest kom trøtthet/døsighet og svimmelhet. 14 % hadde opplevd *hyppig* vannlatning, eller problemer med å holde seg. Flere beskrev det som å måtte på toalettet både 4 og 5 ganger i løpet av natten, og det kunne være vanskelig å holde seg helt frem til toalettet.

Syv pasienter (12,5 %) sa de hadde brukt mindre analgetika enn de trengte pga bivirkninger. Samtlige var kvinner.

42 % av pasientene oppga å ha brukt noe *forebyggende* mot forstoppelse etter utskrivning, hvorav 68 % av dem hadde brukt dette daglig. De fleste anga å ha brukt laktulose, men også sviskeholdige matprodukter ble brukt en del.

3.5 Utfordringer etter utskrivning mht smertelindring, og holdninger til bruk av analgetika

39 % av pasientene rapporterte at smertelindringen hadde gått ”ikke-så-bra” eller ”dårlig”, ved telefonintervjuet. Problemene de hadde opplevd omhandlet hovedsakelig to ting; å få smertelindring nok, eller bivirkninger. Det var overvekt av kvinner i gruppen (50 % av kvinnene i studiepopulasjonen vs 23 % av mennene). Det var også overvekt av kneprotese-pasienter (67 % av de med kneprotese, vs 25 % av de med hofteprotese). Av disse pasientene hadde halvparten kontaktet lege, og fått innvilget bytte av analgetika-regime.

36 % av pasientene oppga at de kviet seg for å bruke smertestillende legemidler. Bekymringene dreide seg hovedsakelig om bivirkninger; men også om avhengighet, og endel påpekte at de ikke likte selve *det å måtte ta* tabletter. 3/4 av pasientene var kvinner (utgjorde 45 % av kvinnene i studien vs 22 % av mennene). En tendens til sammenheng forelå mellom det å angi å kvie seg for å bruke smertestillende, og det å angi høyere NRS-verdi for gjennomsnittlig smerte postoperativt.

Når det gjalt nedtrapping av de smertestillende legemidlene, var det 23 % som oppga å ha opplevd problemer med dette. Problemene gikk ut på alt fra gjentagende forsøk på reduksjon med påfølgende økte smerte og doseøkning igjen, til redsel for å oppleve smerter igjen hvis man reduserte, til usikkerhet rundt hvilken rekkefølge preparatene burde fjernes, til opplevelse seponerings-symptomer (skjelving, nedstemthet, nysing). 10 pasienter (18 %) hadde ennå ikke begynt å trappe ned på sine analgetika på telefonintervju-tidspunktet.

3.6 Farmasøyt-intervensjon

3.6.1 Intervensjonsgruppen vs kontrollgruppen

28 pasienter ble randomisert til intervensjonsgruppen, og 28 pasienter til kontrollgruppen. Det var lik fordeling av kjønn og protesetype mellom gruppene, og pasientene lå i gjennomsnitt like lenge på sykehuset (4 døgn). Av faste legemidler ved innkomst, brukte intervensjonsgruppen i gjennomsnitt 3,8 legemidler og kontrollgruppen 2,8 legemidler. Prosentandelen som reiste rett til rehab etter utskrivelse var like stor (54 % vs 46 %).

Flere ble utskrevet med kodein/paracetamol i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen (hhv 13 og 9 pasienter). De tre pasientene som ikke hadde returnert dagbok 2 ved studieslutt, var alle i intervensjonsgruppen.

3.6.2 Intervensjoner

Legemiddel-samstemming

Farmasøyten foretok i alt legemiddelsamstemminger for 33 pasienter; 17 i intervensjonsgruppen og 16 i kontrollgruppen. Syv pasienter i hver gruppe hadde så relevante uoverensstemmelser at de ble tatt opp med lege, og tatt til følge av legen (dvs rettet i kurve). Dette dreide seg om totalt 22 uoverensstemmelser. Type uoverensstemmelse og fordeling mellom gruppene ses i tabell 4.

Tabell 4. Uoverensstemmelser oppdaget ved legemiddelsamstemming, som ble tatt opp med lege og deretter endret i kurve (kun faste legemidler).

	ANTALL UOVERENSSTEMMELSER	
	Intervensjonsgruppe (n = 17)	Kontrollgruppe (n = 16)
For høy dosering	3	3
For lav dosering	2	1
Legemiddel mangler	2	4
Får legemiddel som er seponert	5	0
Får feil preparat	0	1
Preparat-styrke mangler	0	1

Eksempler på preparater med for høy dosering var Lanoxin, Marevan og Venlafaxin depot. Eksempler på preparater med for lav dosering var Levaxin og Cozaar. Eksempler på preparater som manglet var Amlodipin, Crestor og Vagifem. Eksempler på preparater som ble gitt men som egentlig var seponert før innkomst var seponert var Prednisolon, flere NSAIDs og Metformin.

Legemiddelgjennomgang og deltakelse på previsitt

Farmasøyten foretok legemiddelgjennomganger på samtlige pasienter i intervensjonsgruppen. I alt 41 (relevante) legemiddelrelaterte problem (LRP) ble diskutert med lege. Hvilke kategorier LRP det dreide seg om, ses i tabell 5. 90% av LRP'ene tatt opp av farmasøyt, ble tatt til følge av lege.

Tabell 5. LRP diskutert med lege, og tatt til følge (for pasienter i intervensjonsgruppen)

	Antall (n = 28)
Legemiddelvalg (behov for tillegg, unødvendig legemiddel, uhensiktsmessig legemiddelvalg)	18
Dosering (for høy dosering, for lav dosering, uhensiktsmessig formulering)	3
Interaksjon	2
Behov for monitorering (laboratorie-prøver m.m.)	3
Føring av kurve, epikrise, resept	15

Eksempler på LRP tatt opp: tid for gjenoppstart Albyl-E, dosering av Marevan, pasient vært svært uvel av tramadol tidligere, interaksjon med Wellbutrin gir nedsatt smertelindrende effekt av kodein/tramadol (forlenge oksykodon-regime), pasient får dårlig effekt av kodein/tramadol pga genmutasjon (forlenge oksykodon-regime noen dager), føre Marevan-kort.

Legemiddelsamtale før utskrivelse

Farmasøyten gjennomførte legemiddelsamtale med samtlige pasienter i intervensjonsgruppen. En større andel pasienter i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen oppga i ettertid at de var fornøyde med legemiddelinformasjonene de hadde fått på sykehuset (se tabell 6).

Tabell 6. Resultat fra spørsmål ved telefonintervju:

- Er du fornøyd med informasjonen du fikk på sykehuset om de smertestillende medisinene?

	ANTALL PASIENTER (%)	
	Intervensjonsgruppen n = 28	Kontrollgruppen n = 28
Ja	17 (60,7)	12 (42,9)
Ja og nei *	4 (14,3)	0
Nei	0	0
Fikk ikke/ husket ikke å ha fått informasjon	1 (3,6)	14 (50,0)
Husket lite av informasjonen	2 (7,1)	1 (3,6)
Svarte ikke på spørsmålet, eller ble ikke spurt**	4 (14,3)	1 (3,6)

* Tre av disse pasientene oppga at de var blitt forvirret av informasjon fra sykepleier men var fornøyd med informasjon fra farmasøyt i etterkant, og én pasient oppga å savne informasjon om hvordan han kunne intensivere smertebehandlingen (ønsket egen oppskrift).

** Tre pasienter svarte ikke på spørsmålet (hvorav to i intervensjonsgruppen), og to pasienter ble ikke spurt (den éne lå på sykehjem, og ble ikke intervjuet direkte).

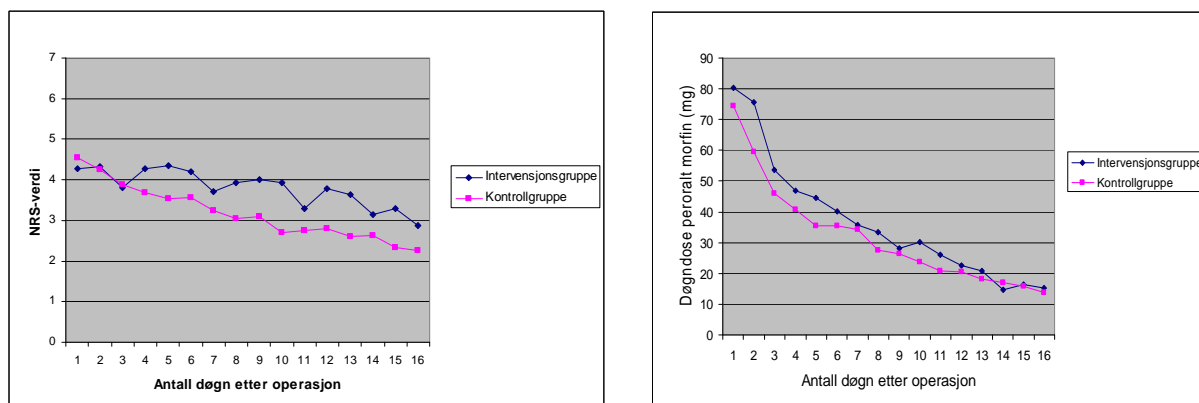
Halvparten av pasientene i kontrollgruppen og én i intervensjonsgruppen sa de *ikke* hadde fått (eller kunne huske å ha fått) informasjon om sine analgetika på sykehuset.

29 % i kontrollgruppen og 17 % i intervensjonsgruppen sa de hadde *savnet* informasjon om sine analgetika. I kontrollgruppen fremhevet man savn av informasjon om virkningstid (hvordan bruke tablettene for å få jevn effekt) og nedtrapping (mer konkret og skriftlig angivelse av hvordan nedtrapping skulle gjøres). I intervensjonsgruppen savnet man mest informasjon om hva som fantes av alternative analgetika som kunne brukes ved opplevde bivirkninger eller manglende effekt.

3.6.3 Innvirkning på effekt, bivirkninger mm.

Gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet syntes noe høyere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Forbruket av opioider omregnet i ekvianalgetiske døgndoser morfin var tilnærmet like stort i de to gruppene. Se figur 17.

Figur 17. Sammenligning av intervensjonsgruppe og kontrollgruppe med hensyn til gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet, og gjennomsnittlig forbruk av opioider etter operasjon (omregnet i ekvianalgetisk dose peroralt morfin)



Intervensjonsgruppen syntes deres smertenivå var mindre akseptabelt enn kontrollgruppen (gjennomsnittlig lå pasientene i intervensjonsgruppen på mellom ”relativt akseptabelt” og ”lite akseptabelt”, mens kontrollgruppen lå like rundt ”relativt akseptabelt”).

54 % av pasientene i intervensjonsgruppen og 25 % av pasientene i kontrollgruppen svarte ved telefonintervjuet at de hadde opplevd plagsomme bivirkninger (hhv 25 % og 39 % svarte "litt"). For bivirkningene angitt i dagbøkene, var rapporteringen forholdsvis lik mellom gruppene når man så på andelen som opplevde uønskede virkninger "en god del" eller "svært mye".

Andelen pasienter som oppga at de kviet seg for bruk av smertestillende legemidler, var 50 % i intervensjonsgruppen og 21 % i kontrollgruppen.

32 % i intervensjonsgruppen og 11 % i kontrollgruppen hadde kontaktet lege og fått endret sitt regime etter utskrivning.

Andelen pasienter som brukte analgetika mer enn 21 døgn etter operasjonen, var større i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen (hhv 79 % og 54 %). Mens andelen som sa de hadde opplevd nedtrappingsproblemer, var lik i de to gruppene (hhv 25 % og 21 %).

4 Diskusjon

4.1 Forskrivning, bruk og effekt

I denne studien ble det kartlagt hvordan smertestillende legemidler brukes postoperativt både på sykehuset og etter utskrivelse. Spesielt finnes det lite litteratur på hvordan smertestillende legemidler brukes etter utskrivelse, og hvordan pasientene opplever denne fasen.

Vi fant som forventet at gjennomsnittlig opioidanalgetika-forbruk gikk jevnt nedover i studiepopulasjonen postoperativt, og det samme gjorde gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet. Men det tok lenger tid enn forventet (i gjennomsnitt 11 døgner) før populasjonen kom ned i et smertenivå på $\text{NRS} \leq 3$. Målet for postoperativ smertelindring er $\text{NRS} \leq 3$ allerede første postoperative dag. Man kan altså spørre seg om det ble brukt for lave opioid-doser, evt om man burde ha behandlet smertene bredere (flere preparatgrupper).

I en norsk multisenterstudie der smerteintensitet ble registrert første postoperative døgn hos 215 pasienter som hadde gjennomgått elektiv eller øyeblikkelig-hjelp-kirurgi (4), fant man at pasientene rapporterte en gjennomsnittlig smerteintensitet på 3,0 (NRS). 38 % av pasientene hadde gjennomsnittlig smerte ≥ 4 , altså av moderat til sterk grad. I vår studie var gjennomsnittlig smerteintensitet 4,4 første postoperative døgn, og 67 % av pasientene rapporterte gjennomsnittlig smerte ≥ 4 ; med andre ord en del høyere enn Fredheims studie (4). Studiene er dog ikke direkte sammenlignbare, pga noe forskjellig pasientgrunnlag.

Vår studie var kun på total kne- og hofteprotesepasienter; operasjoner som regnes som svært smertegivende. Studien til Fredheim et al. tok for seg alle kirurgiske sengeposter og spesialiteter; dermed også lettere kirurgiske inngrep (med unntak av dagkirurgi).

Et annet forhold som kom frem i vår studie var en mulig sammenheng mellom det å kvie seg for å bruke smertestillende legemidler, og høyere rapportert smerteintensitet postoperativt. Ved "fast-track"-forløp har pasienter kort liggetid på sykehus og overlates raskt til å styre smertebehandlingen sin selv. Behandlingen styres dermed ikke lenger ut ifra NRS, men av pasientens vurdering av om smertenivået er akseptabelt nok eller ikke. Pasientene's akseptnivå av den postoperative smerten (og opioidforbruk) syntes ikke å ha sammenheng med om pasientene anga å kvie seg for å bruke analgetika.

Paracetamolforbruket gikk langsommere ned enn opioidforbruket, i.l.a. de første 16 postoperative døgn. Dette er en naturlig og ønsket trend, da man ved postoperativ

smertebehandling ønsker å beholde paracetamol som ”grunnsmørning” frem til opioidene er seponert.

Når det gjalt pasientenes analgetikaforbruk etter utskrivelse i forhold til forskrivningen, syntes de fleste å følge forordningen helt i starten. Dette ble vurdert ut ifra døgndoseforbruk oppgitt i dagboken, samt at det store flertall oppga at de brukte sine analgetika fast som forebyggende (evt med tillegg ved behov).

Imidlertid begynte pasientene å redusere på sine analgetikadøgndoser tidligere enn forventet. Mange allerede etter 2-3 døgn på egenhånd (dvs 4. - 5. postoperative dag). Dette kan ha vært medvirkende til lengre behandlingstid (samt lengre tid til NRS nådde 3). En norsk studie av kvinner etter hjertekirurgi viste samme trend (26). Studier har vist at pasienter ofte bruker mindre analgetika enn de kan ta ut ifra forskrivning, selvom de opplever mer smerter (25,26,49). Årsaker kan være redsel for bivirkninger, at de heller vil ha smerte enn å *ta for mye* smertestillende (”noe må man da tåle”), ønske om å holde seg klar i toppen så man klarer forpliktelser i hverdagen, ønske å kjenne litt smerte så kan stoppe i tide med trening/bevegelser som trigger smerte. Mange av de samme grunnene kom frem under telefonintervjuet i vår studie, mens vi snakket om det å kvie seg for å bruke analgetika.

Interne retningslinjer for postoperative smerteregimer forelå ved avdelingen. Studien viste at disse ble fulgt hos et stort flertall av pasienter. Retningslinjene var de samme for kneproteser som for hofteproteser. Studien viste imidlertid en tendens til at pasienter med kneprotese brukte mer smertestillende legemidler av opioid type de første ukene postoperativt, enn pasienter med hofteprotese; samtidig som de rapporterte høyere grad av smerte.

Gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet for kneprotese-pasienter lå mesteparten av tiden på NRS mellom 4 og 5 de første 14 dagene postoperativ, dvs over behandlingsmålet på NRS lik eller under 3. Dette er sammenfallende med andre studier som viser at pasienter med kneproteseoperasjon har kraftigere smerter og lengrevarende smerter enn hofteprotesepasienter (27,31,32,50). Tillnærmet alle kneprotese-pasientene brukte smertestillende legemidler mer enn 21 døgn postoperativt, og drøyt halvparten måtte be om fornyet resept hos lege etter utskrivning. I tillegg hadde 1/3 fått sitt analgetika-regime byttet via lege (avdekket ved telefonintervju ca 3 uker postoperativt). Det kan derfor synes fornuftig å differensiere mellom kne- og hofteprotesepasienter når det gjelder postoperativt smerteregime. Kanskje kunne kneprotese-pasienter trenge å få forskrevet et sterktvirkende opioid en stund lenger; evt få en mer multimodal smertebehandling (f.eks. med tillegg av NSAID eller COX2-hemmer, dersom ikke komorbiditet/kontraindikasjon foreligger). Samtidig synes forskrivning av noe

26

større mengder analgetika ved utskrivning fornuftig. Selv om det kan være ønskelig at fastlege følger opp, kan det i en mobiliseringsfase være utfordrende for den enkelte pasient å måtte ordne fornyelse av resept selv.

Kvinner syntes å rapporterte kraftigere gjennomsnittlig smerte enn menn i studien, men de brukte også lavere doser opioider enn menn. Dette er i tråd med kjønnsforskjeller vist i andre studier (27,28). De lavere opioid-døgndosene til kvinner første to døgn etter operasjon, kan man tenke skyldes forskrivningen av oksykodon ut ifra vekt. Kvinnene anga imidlertid en gjennomsnittlig smerte gjennom døgnet på nesten 5 i NRS disse døgnene, hvilket tyder på en ikke-optimal smertebehandling. Dette stiller igjen spørsmål ved hvorfor de ikke *ba om* mer analgetika pga sine smerter. Sykepleier kan gi ekstra smertestillende ved behov ut i fra gjeldende rutiner ved avdelingen (poststandard).

Ved utskrivning fikk kvinnene tilsvarende resepter som mennene mht dosering og tablettmengde (en noe større andel fikk imidlertid forskrevet kodein/paracetamol-preparater). Kvinnene brukte *også etter utskrivning* noe mindre analgetika enn menn, og oppga fortsatt noe mer smerter enn dem. Dette kan tyde på enten høyere toleranse for smerte, eller lavere forbruk pga bivirkninger eller holdninger til det å bruke smertestillende. Dette understøttes av at kvinner i større grad var representert blant de som kviet seg for å bruke smertestillende, blant de som brukte mindre analgetika enn de trengte pga bivirkninger, og blant de som oppga at smertelindringen ikke hadde gått så bra pga bivirkninger (8 av 9 var kvinner i siste gruppe). At kvinner synes å være mer bekymret enn menn mht å skulle bruk legemidler, er vist også for andre terapiområder (51).

Med hensyn til pasientenes angivelse av bivirkninger i studien, var denne noe høyere enn det som kan forventes ut fra preparatomtalene for de enkelte analgetika (52). Visse plager (f.eks trøtthet og kvalme) kan imidlertid også være følger av selve operasjonen, og anestesi.

Og forstoppelse kan skyldes en rekke andre forhold enn legemidler; deriblant redusert aktivitetsnivå etter operasjon, uvant døgnrytme og omgivelser, samt psykiske påkjenninger/stress. En uventet virkning som mer enn 10 % av pasientene i studien rapporterte om, var *hyppig vannlatning*. Det ble beskrevet som at man måtte på toalettet både 4 og 5 ganger i løpet av natten, og det kunne være vanskelig å holde seg helt frem til toalettet. I preparatomtalene til Nobligan og Codaxol står ikke en slik bivirkning omtalt, *kun* det motsatte nemlig urinretensjon. Hyppig vannlatning er imidlertid en oppgitt bivirkning av det nyere opioid-preparatet Palexia. Hyppig vannlatning kan forøvrig være en følge av flere andre forhold, deriblant urinveisinfeksjon (UVI). To av kvinnene som hadde opplevd den uønskede

effekten, kunne imidlertid fortelle at de hadde fått UVI utelukket av lege. En sammenheng med opioidbruken er derfor usikker, men kan ikke utelukkes.

MIS-prosedyre (minimal invasive surgery) ved total hofteprotese-operasjon gir mindre bløtvevsskade, og skal teoretisk gi redusert postoperativ smerte, større mobilitet, redusert behov for blodtransfusjon og redusert liggetid på sykehus. Litteraturen er imidlertid ikke entydig positiv mht effekten av disse MIS-teknikkene. I en review-artikkel fra 2012, konkluderes det med at ingen konsensus kan trekkes mht om MIS-teknikker bør brukes i fast-track kne- og hoftekirurgi. Det påpekes bl.a. at komplikasjonsraten hos lav- til medium-volum-operatører er høy i forhold til standard prosedyrer (53).

I vår studie ble det inkludert 6 MIS-hofter av 37 hofteproteser ialt. Operasjonsprosedyren var forholdsvis ny ved sykehuset, derav den lave frekvensen av slike operasjoner i studieperioden. Noe lavere gjennomsnittlig smerte, og svak tendens til mindre smerte-påvirkede øvelser og gå-*evne*, ble vist. Men liggetiden var i snitt lengre enn hos de med standard operasjonsprosedyre. Materialet er dog altfor lite til å kunne trekke slutninger her.

4.2 Farmasøyt-intervensjon

Det er ikke mulig å trekke noen sikre slutninger mht om klinisk farmasøyt via legemiddelgjennomganger og pasientsamtale bidro til å påvirke pasientenes effekt av analgetika. Tallene ble for små. Det bidro også til usikkerheten, at alle de tre pasientene som ikke returnerte dagbok 2, tilhørte intervensjonsgruppen (ga noe skjevfordeling i resultat-materialet). Forhold som kan være med på å vanskeliggjøre påvisning av en eventuell effekt, er bl.a. ”læring” hos leger og sykepleiere (innspill farmasøyten har kommet med, brukes på andre/ etterfølgende pasienter), og informasjonsforflytning (pasienter i kontrollgruppen hørte på fra nabosenga mens jeg hadde legemiddelsamtale med intervensjonspasienter, og pasienter hadde mulighet til å snakke sammen på tvers av gruppe om kunnskap de hadde tilegnet seg i farmasøyt-samtalen).

I intervensjonsgruppen var det en tendens til lavere gradering av hvor akseptabelt de syntes smertenivået deres hadde vært de ulike døgnene (gjennomsnittlig lå pasientene i intervensjonsgruppen på mellom ”relativt akseptabelt” og ”lite akseptabelt”, mens kontrollgruppen lå like rundt ”relativt akseptabelt”). Her kan man stille seg spørsmål ved om pasientene via å vite at de var i gruppen som farmasøyten intervenerte ovenfor, fikk høyere *forhåpninger* om god effekt av sine smertestillende legemidler enn de i kontrollgruppen.

Det ble ellers vist en tendens til at pasientene i intervensjonsgruppen anga noe høyere gjennomsnittlig smerteintensitet etter utskrivning enn kontrollgruppen. Andel som oppga at de kviet seg for å bruke analgetika var imidlertid over dobbelt så høy i intervensjonsgruppen som kontrollgruppen, og denne studien har som tidligere nevnt gitt signaler om en mulig sammenheng mellom disse faktorene. Én enkelt samtale med farmasøyt vil nok sjelden snu en pasient's holdning til analgetika (evt tabletter generelt). Her er det antagelig behov for veiledning rundt temaet med pasientene. Gjerne fra flere hold, og med tid til refleksjon og ettertanke hos begge parter. I en "fast-track"-setting kan dette være utfordrende. Alt er effektivisert, og helsepersonell kan formelig stå "i kø" for å komme til pasienten; i allefall på dagtid. Jeg tror imidlertid legemiddelsamtale med klinisk farmasøyt var en start, som med fordel kan videreføres. Men tidspunktet for samtalen bør gjennomtenkes. Utreisedagen ble for hektisk, og med for mange distraksjoner. Kvelden før avreise ville nok vært et bedre valg.

Når det gjalt opplevde bivirkninger, var det flere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen som oppga å ha opplevd plagsomme bivirkninger ved telefonintervjuet. I dagbøkene derimot ble det rapportert tilnærmet like mye bivirkninger av graden "en god del" og "svært mye" i de to gruppene. Det er mulig å tenke seg at pasientene i intervensjonsgruppen var blitt gjort mer oppmerksomme på bivirkninger via samtale med farmasøyt, og derfor kjente litt mer etter.

Flere kontaktet lege og fikk endret smertebehandlingsregime i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen. Dette kan gjenspeile at det i legemiddelsamtalen med farmasøyt ble vektlagt at ved manglende effekt (evt plagsomme bivirkninger), var det lurt å kontakte lege for å få forskrevet noe annet.

Brukslengde av analgetika på mer enn 21 døgn postoperativt, var mer utbredt i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen. Dette kan gjenspeile at det i farmasøyt-samtalen ble snakket om at behandlingens lengden varierte fra individ til individ, og kunne dreie seg om en to-ukers-tid, men ofte også lenger enn dette. Det ble snakket om hvordan pasienten kunne prøve seg frem med hensyn til nedtrappingen (stegvis), og at de kunne styre hastigheten på nedtrappingen selv ut ifra sitt behov. Dette kan ha bidratt til lenger bruk, men ikke dermed sagt *unødvendig* lang bruk.

På spørsmål om man var fornøyd med informasjonen man fikk på sykehuset om de smertestillende legemidlene, svarte en større andel "ja" på dette i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen. Her kan man selvsagt kritisere og si at spørsmålet var ledende, men det ble tett fulgt opp av utdypende spørsmål om man hva man evt savnet informasjon, hvem som

hadde gitt informasjonen osv.. Et annet kritikkverdig punkt, kan være at den som telefonintervjuet pasientene var farmasøyten som de i intervensjonsgruppen hadde hatt legemiddelsamtale med. Farmasøyten var bevisst på denne problemstillingen under intervjuene, og var ekstra lydhør for eventuelle bisetninger og hint fremsatt av pasientene slik at hun kunne sørge for utdypning av disse.

Halvparten i kontrollgruppen og bare én i intervensjonsgruppen sa de *ikke hadde fått*, eller husket å ha fått, informasjon om de smertestillende legemidlene på sykehuset. Dette viser at formen på informasjonen er viktig. Informasjon gitt av sykepleier dreide seg om (ref sykepleierne selv) noe informasjon om bruk og nedtrapping som en del av avslutnings-samtalen med sykepleier i plenum på oppholdsstua kvelden før avreise, kort muntlig informasjon ved overlevering av medisinerne til pasienten avreisedagen, samt utlevering av skriftlig informasjonsark utarbeidet ved sengeposten. Farmasøytensamtalen la vekt på å prate med pasientene individuelt, under relativt rolige omstendigheter (satte seg som regel ned under samtalen), la vekt på to-veis-kommunikasjon og ga ut visuell skriftlig informasjon. Den sistnevnte informasjonsformen syntes med andre ord mer effektiv. Det er selvfølgelig også tenkelig at informasjon faktisk *ikke ble gitt* ved en del tilfeller i kontrollgruppen; dvs at rutinen glapp ved avdelingen.

Tilnærmet alle de identifiserte LRP og tilhørende forslag til løsninger fra farmasøyt (90%), ble tatt til følge av lege. En stor andel LRP var knyttet til smerteregime (godt over halvparten). Reduksjon av relevante LRP i forbindelse med postoperativ smertebehandling, vil kunne tenkes å gi bedre postoperativ smertelindring. Imidlertid viste ikke pasientenes vurderinger via dagbøker og telefonintervju en slik effekt. Et større pasientmateriale ville være påkrevd for å kunne vise en eventuell eksisterende effekt. Mange LRP som ble tatt opp av farmasøyt omhandlet andre ATC-grupper enn smertestillende legemidler (deriblant blodfortynnende og andre hjertekarmidler). Effekten av disse intervensjonene vil kunne ha tjent pasienten, uten å vises på studiens effektmål som var for smertestillende legemidler.

4.3 Styrker og svakheter med studien

Styrker ved studien:

- Lavt frafall av pasienter. To pasienter ble ekskludert tidlig i studien, mens resterende pasienter gjennomførte. Godt samarbeidet med sykepleierne i fastende ventesone og sykehusets pasientkoordinatorer bidro til bra pasient-rekruttering.
- Prospektiv design. At oppfølgingen av pasientene var såpass tett (daglig utfylling) og lang (hver pasient ble fulgt opp i ca 3 uker, medregnet telefon-intervjuet), var også et pre.
- Ble brukt *både* dagbøker og telefonintervju i studien. Med dagbøkene sikret man *daglig* informasjon om sentrale opplysninger som smerteintensitet og analgetika-forbruk (kan dermed se på utvikling over tid). Det var et stort poeng for oss å ikke gjøre dagbøkene for tidkrevende å fylle ut - dette for å forebygge store utfyllingsmangler og evt frafall. Telefonintervjuet egnet seg dermed for innsamling av diverse supplerende informasjon, samt for mer følsomme temaer og temaer som kunne trenge utdypning.
- ⊖ Randomisering av pasientene til intervensjonsgruppe og kontrollgruppe.
En videre styrke var det at pasientene ble blokkrandomisert etter kjønn og protesetype. Flere studier har vist forskjeller mellom kvinner og menn, og mellom kneprotesepasienter og hofteprotesepasienter, mht opplevd smerteintensitet mm
- *Både* spørsmål om smerteintensitet (NRS) og spørsmål om pasienttilfredshet i dagbøkene. Hvor *akseptabelt* smertenivået var for pasienten, bidrar til å gi et bedre helhetsbilde av hvordan pasienten har hatt det.
- Høy svarprosent. Samtlige pasienter deltok i telefonintervju, og kun tre pasienter lot være å returnere dagbok 2. Det svekket imidlertid resultatanalysene at alle tre var i intervensjonsgruppen.

Svakheter ved studien:

- Inkluderte pasienter var kun fra ett sykehus. Resultatene kan derfor ikke generaliseres til å gjelde pasienter også ved andre ortopediske avdelinger/sykehus.
- Uvaliderte verktøy brukt. Telefonintervjuskjemaet ble ikke validert før det ble tatt i bruk, men ble pilottestet. Visse spørsmål i skjemaet kan ses på som ledende spørsmål. Disse blir imidlertid etterfulgt av mer utdypende spørsmål. I dagbøkene ble det brukt en kombinasjon av spørsmål fra tidligere validerte smerteskjemaer og egenlagde spørsmål. Årsaken var at det manglet gode, validerte instrumenter for kartlegging av postoperativ smerte som fanget opp de opplysningene vi ønsket å se på. Dagbøkene ble ikke validert etter disse endringene. Dagbøkene ble imidlertid pilottestet.
- Manglende svar i dagbøker og fra telefonintervju. Flere pasienter hadde hoppet over enkeltspørsmål her og der i dagbøkene, og tre pasienter hadde fylt ut dagbøkene svært begrenset. I enkelte telefonintervjuer var det vanskelig å holde struktur på intervjuene eller å tolke pasientsvarene inn i svarkategorier, derav noen manglende svar.

5 Konklusjon

Interne retningslinjer for postoperativ smertebehandling ble fulgt. Den postoperative smertelindringen syntes ikke å være optimal, og kanskje minst for total kneproteseopererte pasienter. Pasientenes holdninger til analgetika synes å spille inn på opplevd smerteintensitet. Det var ut ifra denne studien ikke mulig å si noe om intervensjon fra klinisk farmasøyt bidro til å påvirke smerte/bivirkningsopplevelse hos pasientene. Studiepopulasjonen var for liten til å vise en eventuell påvirkning.

Litteraturliste

1. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on acute pain management. Anesthesiology [Internet]. February 2012 116(2):248-273. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012067244>
2. Liu S.S., Wu C.L.. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: A systematic review. Anesth. Analg. [Internet]. September 2007 105(3):789-808. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007414147>
3. Fredheim O.M.S., Borchgrevink P.C., Kvarstein G.. Behandling av postoperativ smerte i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen. [Internet]. September 2011 131:1772-6. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/2140938>
4. Fredheim O.M.S., Kvarstein G., Undall E., Stubhaug A., Rustøen T., Borchgrevink P.C.. Postoperativ smerte hos pasienter innlagt i norske sykehus. Tidsskr Nor Legeforen. [Internet]. September 2011 131:1763-7. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/2139479>
5. Horlocker T.T.. Pain management in total joint arthroplasty: a historical review. Orthopedics [Internet]. Sep 2010 33(9 Suppl):14-19. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=20839717>
6. Ibrahim M.S., Khan M.A., Nizam I., Haddad F.S.. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: An evidence-based review. BMC Med. [Internet]. 13 Feb 2013 11(1): In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013204868>
7. Ibrahim M.S., Alazzawi S., Nizam I., Haddad F.S.. An evidence-based review of enhanced recovery interventions in knee replacement surgery. Ann. R. Coll. Surg. Engl. [Internet]. 2013 95(6):386-389. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=24025284>

8. Sinatra R.. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med.* (USA) [Internet]. December 2010 11(12):1859-1871. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010687293>
9. Epstein J., Breslow M.J.. The stress response of critical illness. *Crit. Care Clin.* [Internet]. 1999 15(1):17-33. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1999041751>
10. Nikolajsen L., Minella C.E.. Acute postoperative pain as a risk factor for chronic pain after surgery. *Eur. J. Pain Suppl.* [Internet]. November 2009 3(2):29-32. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009566758>
11. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J.. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* [Internet]. 13 May 2006 367(9522):1618-1625. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006215875>
12. Nikolajsen L., Brandsborg B., Lucht U., Jensen T.S., Kehlet H.. Chronic pain following total hip arthroplasty: A nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* [Internet]. April 2006 50(4):495-500. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006145207>
13. Oderda G.. Challenges in the management of acute postsurgical pain. *Pharmacotherapy* [Internet]. September 2012 32(9):6S-11S. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012610535>
14. Tang R., Evans H., Chaput A., Kim C.. Multimodal Analgesia for Hip Arthroplasty. *Orthop. Clin. North Am.* [Internet]. July 2009 40(3):377-387. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009326405>
15. Skinner H.B.. Multimodal acute pain management. *Am J. Orthop.* [Internet]. May 2004 33(5 Suppl):5-9. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=15195936>

16. Lamplot J.D., Wagner E.R., Manning D.W.. Multimodal Pain Management in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial. J Arthroplasty [Internet]. Xxx 2013 Available online 11 July 2013, ISSN 0883-5403, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.06.005>. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088354031300418X>.
17. McKenzie J.C., Goyal N., Hozack W.J.. Multimodal pain management for total hip arthroplasty. J. Arthroplasty [Internet]. June 2013 24(2):87-93. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013582535>
18. Jiang J., Teng Y., Fan Z., Khan S., Cui Z., Xia Y.. The Efficacy of Periarticular Multimodal Drug Injection for Postoperative Pain Management in Total Knee or Hip Arthroplasty. J. Arthroplasty [Internet]. December 2013 28(10):1882-1887. ISSN 0883-5403, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.06.031>. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540313004646>
19. Backes J.R., Bentley J.C., Politi J.R., Chambers B.T.. Dexamethasone reduces length of hospitalization and improves postoperative pain and nausea after total joint arthroplasty: A prospective, randomized controlled trial. J. Arthroplasty [Internet]. September 2013 28(8 SUPPL):11-17. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013578069>
20. Kehlet H., Wilmore D.W.. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann. Surg. [Internet]. Aug 2008 248(2):189-198. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18650627>
21. Den Hertog A., Gliesche K., Timm J., Muhlbauer B., Zebrowski S.. Pathway-controlled fast-track rehabilitation after total knee arthroplasty: A randomized prospective clinical study evaluating the recovery pattern, drug consumption, and length of stay. Arch. Orthop. Trauma Surg. [Internet]. August 2012 132(8):1153-1163. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012475221>
22. Larsen K., Hansen T.B., Soballe K.. Hip arthroplasty patients benefit from accelerated perioperative care and rehabilitation: a quasi-experimental study of 98 patients. Acta Orthop [Internet]. Oct 2008 79(5):624-630. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18839368>

23. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H.. Delirium in the fast-track surgery setting. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. [Internet]. September 2012 26(3):345-353. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012589054>
24. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J.. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth. Analg. [Internet]. 01 Aug 2003 97(2):534-540. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2003301879>
25. Bremner S., Webster F., Katz J., Watt-Watson J., McCartney C.. Older adults' postoperative pain medication usage after total knee arthroplasty: A qualitative descriptive study. J. Opioid Manage. [Internet]. May-June 2012 8(3):145-152. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012456420>
26. Leegaard M., Fagermoen M.S.. Women's descriptions of postoperative pain and pain management after discharge from cardiac surgery. J. Clin. Nurs. [Internet]. August 2008 17(15):2051-2060. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18705782>
27. Liu S.S., Buvanendran A., Rathmell J.P., Sawhney M., Bae J.J., Moric M., Perros S., Pope A.J., Poultides L., Valle C.J.D., Shin N.S., McCartney C.J.L., Ma Y., Shah M., Wood M.J., Manion S.C., Sculco T.P.. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. Int. Orthop. [Internet]. November 2012 36(11):2261-2267. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013625923>
28. Bartley E.J., Fillingim R.B.. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. Br. J. Anaesth. [Internet]. July 2013 111(1):52-58. In: Embase Available from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013443862>

29. Hussain A.M., Khan F.A., Ahmed A., Chawla T., Azam S.I.. Effect of gender on pain perception and analgesic consumption in laparoscopic cholecystectomy: An observational study. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* [Internet]. July-September 2013 29(3):337-341. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013584802>
30. Hurley R.W., Adams M.C.. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth. Analg.* [Internet]. Jul 2008 107(1):309-317. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18635502>
31. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W.. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* [Internet]. Apr 2013 118(4):934-944. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=23392233>
32. Bourne R.B., Chesworth B., Davis A., Mahomed N., Charron K.. Comparing patient outcomes after THA and TKA: is there a difference?. *Clin. Orthop. Relat. Res.* [Internet]. Feb 2010 468(2):542-546. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=19760472>
33. Pinto P.R., McIntyre T., Ferrero R., Araujo-Soares V., Almeida A.. Persistent pain after total knee or hip arthroplasty: Differential study of prevalence, nature, and impact. *J. Pain Res.* [Internet]. 2013 6691-703. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013583855>
34. MDAnderson.org [Internet] The Brief Pain Inventory (BPI) [cited 2014 Jan]. Available from: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>
35. Younger J., McCue R., Mackey S.. Pain outcomes: A brief review of instruments and techniques. *Curr. Pain Headache Rep.* [Internet]. 2009 13(1):39-43. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009053105>

36. Klepstad P., Loge J.H., Borchgrevink P.C., Mendoza T.R., Cleeland C.S., Kaasa S.. The Norwegian Brief Pain Inventory questionnaire: Translation and validation in cancer pain patients. J. Pain Symptom Manage. [Internet]. 01 Nov 2002 24(5):517-525. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2003043414>
37. Keller S., Bann C.M., Dodd S.L., Schein J., Mendoza T.R., Cleeland C.S.. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. Clin. J. Pain [Internet]. September/October 2004 20(5):309-318. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004359406>
38. Mendoza T.R., Chen C., Brugger A., Hubbard R., Snabes M., Palmer S.N., Zhang Q., Cleeland C.S.. The utility and validity of the modified Brief Pain Inventory in a multiple-dose postoperative analgesic trial. Clin. J. Pain [Internet]. September/October 2004 20(5):357-362. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004359412>
39. Gjeilo K.H., Stenseth R., Wahba A., Lydersen S., Klepstad P.. Validation of the Brief Pain Inventory in Patients Six Months After Cardiac Surgery. J. Pain Symptom Manage. [Internet]. December 2007 34(6):648-656. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007572897>
40. HSCL-25-Hopkins Symptom Checklist-25. Oslo universitetssykehus HF. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/psykisk-helse/felles/sk%C3%A5ringsverkt%C3%B8y/hscl-25-hopkins-symptom-checklist-25>
41. Major A.L.S.. IMM-modellen til Norge. NFT. 2012;1:12-4.
42. Hellstrom L.M., Bondesson A., Høglund P., Midlov P., Holmdahl L., Rickhag E., Eriksson T.. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. Eur. J. Clin. Pharmacol. [Internet]. July 2011 67(7):741-752. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011355644>

43. Ghatnekar O., Bondesson A., Persson U., Eriksson T.. Health economic evaluation of the Lund Integrated Medicines Management Model (LIMM) in elderly patients admitted to hospital. BMJ Open [Internet]. 2013 3(1): In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013091737>
44. Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S.. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskr Nor Legeforen. [Internet]. November 2007 127:3073–6. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/1619689>
45. WHOcc.no [Internet]. ATC/DDD Index 2014. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
46. AgencyMeddirectors.wa.gov [Internet]. Opioid dose calculator. Available from: <http://agencymeddirectors.wa.gov/mobile.html>
47. NorskLegemiddelhandbok.no [Internet]. L20 Smertestillende legemidler Tabell 1 Ekvianalgetiske doser opioidanalgetika og virkningstid. Available from: www.norsklegemiddelhandbok.no
48. Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening 2009. s 14. Available from: <http://legeforeningen.no/pagefiles/42355/retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>
49. Hovind I.L., Schou-Bredal I., Dihle A.. Women's experience of acute and chronic pain following breast cancer surgery. Reg. Anesth. Pain Med. [Internet]. September-October 2010 35(5):E110. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=70287422>
50. Dahlen L., Zimmerman L., Barron C.. Pain perception and its relation to functional status post total knee arthroplasty: a pilot study. Orthop Nurs [Internet]. 2006 Jul-Aug 25(4):264-270. In: Embase Available from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=16900072>
51. Viktil K.K., Frøyland H., Rogvin M., Moger T.A.. Beliefs about medicines among Norwegian outpatients with chronic cardiovascular disease. Eur J Hosp Pharm. 2013;0:1-3.
52. slv.no [Internet]. Legemiddelsøk. Available from: <http://slv.no/legemiddelsoek/Sider/default.aspx>
53. Lloyd J.M., Wainwright T., Middleton R.G.. What is the role of minimally invasive surgery in a fast track hip and knee replacement pathway?. Ann R Coll Surg Engl [Internet]. Apr 2012 94(3):148-151. In: Embase Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=22507716>